UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 5

ACCIDENTS CUTANÉS D'INTOLÉRANCE AU P.A.S.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 15 octobre 1951

PAR

Marc-Jean CAZANABE-BOUSQUET

né le 16 février 1926, à Bègles (Gironde)

JURY ..... MM. JOULIA, professeur ..... *Président*
CREYX, professeur .....
LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*
PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé

BORDEAUX
IMPRIMERIE BIÈRE
18, rue du Peugue
—
1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0080

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 5

ACCIDENTS CUTANÉS D'INTOLÉRANCE AU P.A.S.

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Lundi 15 octobre 1951

PAR

Marc-Jean CAZANABE-BOUSQUET

né le 16 février 1926, à Bègles (Gironde)

JURY .....

MM. JOULIA, professeur ..... *Président.*

CREYX, professeur .....

LE COULANT, agrégé ..... *Juges.*

PAUTRIZEL, Maître de Conférences agrégé

BORDEAUX

IMPRIMERIE BIÈRE

18, rue du Peugue

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyens honoraires	M. DUPÉRIÉ. M. CHELLE.
Doyen	M. PORTMANN.
Assesseur	N.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique médicale	N. CREYX.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSÉ.	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clinique des maladies infectieuses	N.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.	Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Anatomie	VILLEMIN.	Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Hygiène et clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.	Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET.
Electroradiologie et clin. d'électricité médicale	REBOUL.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	N.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE.	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	BROUSTET
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.		
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.		
Médecine expérimentale	AUBERTIN.		

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL : MESNARD (Pharmacie).

PROFESSEURS SANS CHAIRE : MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie) BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Bactériologie	MOUSTARDIER.	Sciences physico-chimiques	R. GOLSE.
Parasitologie	PAUTRIZEL.	Sciences naturelles	MASQUELIER.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Sciences appliquées	CAZAUX.

AGRÉGÉS

	MM.		M.M.
Médecine générale	SARIC. DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN. LENG-LÉVY.	Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE.
		Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
		Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANNAZ.	Histologie	MAYER.
		Pédiâtrie et puériculture	VERGER.
		Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Urologie	LANGE.	Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.	Odonto-stomatologie	MARONNEAUD.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	RIGAUD.	Médecine légale	L'ÉPÉE.
Médecine opératoire	DUFOUR.	Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Puériculture	VERGER. PÉRY.	Cryptogamie	LAUBIE.
Chimie biologique	NEUZIL.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Physiologie	Mlle ROUGIER.	Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER. VILLAR.	Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Pharmacologie et pharmacodynamie	LEURET.	Législation appliquée et déontologie pharmaceutique	COUSTOU.
Vénéréologie	LE COULANT.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1875, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS.

Qui ont sacrifié à mes études leurs plaisirs et même leur santé.

Qu'ils trouvent ici un modeste témoignage de ma reconnaissance.

A MA FEMME.

Que je remercie de son dévouement, de son soutien et de son affection.

A TOUTE MA FAMILLE.

A MES AMIS.

A Messieurs les Professeurs de la Faculté de Médecine de Bordeaux.

Que nous remercions de la formation médicale que nous leur devons.

A Messieurs les Docteurs,
Chefs de Service des Hôpitaux d'Agen.

En reconnaissance des conseils qu'ils nous ont prodigués.

Au Docteur L. TEXIER,

Chef de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques.

Notre gratitude pour les directives et les conseils qu'il nous a donnés.

Au Docteur LE BAYON,

Chef du Service de Phtisiologie de l'Hôpital d'Agen.

Notre reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

A NOS JUGES.

Monsieur le Docteur R. PAUTRIZEL,

Maitre de Conférences Agrégé,
Docteur ès Sciences,
Chef de Laboratoire du Centre de Prophylaxie Antivénérienne,
Croix de Guerre.
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur Agrégé LE COULANT,

Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux.
Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur CREYX,

Professeur de Clinique Médicale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

A Monsieur le Professeur P. JOULIA,

Professeur de Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Médecin consultant régional de Dermato-Vénéréologie,
Directeur du Centre Régional de Prophylaxie
des Maladies Vénériennes,
Chevalier de l'Ordre serbe de Saint-Sava,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous fait le grand honneur de bien vouloir présider notre thèse.

Avec toute notre gratitude pour l'enseignement qu'il nous a dispensé au cours de nos études.

INTRODUCTION

Dans la *Semaine des Hôpitaux* du 26 janvier 1949, *Jean Desbordes* et *Madeleine Paraf* écrivaient, au sujet du P.A.S.:

« La non toxicité de ce produit a été vérifiée par tous les auteurs. »

Cet antibiotique était alors utilisé depuis un an en France. Depuis, avec le temps, une plus grande expérience de ce médicament, l'augmentation considérable du nombre des malades traités, on a pu constater peu à peu l'apparition d'accidents de gravité variable.

Ainsi, après des phénomènes de choc semblant être d'origine allergique, furent signalés des troubles digestifs, caractérisés par un état nauséeux, de la diarrhée et de l'hépatisme.

On remarquera aussi que le produit donnait une altération du processus de coagulation, entraînant des ménorragies, des hémorragies diverses et du purpura.

Avec le purpura, nous entrons dans le domaine des accidents cutanés. Nous nous occuperons plus spécialement de ces derniers dans ce travail.

Dans un premier chapitre, nous les classerons. En deuxième partie, nous en étudierons les causes et la pathogénie, et nous terminerons par une étude succincte de la thérapeutique.

Voyons d'abord ce qu'est le P.A.S.

LE P.A.S.

C'est un corps cristallisé, blanc, prenant une légère teinte rose à l'air. Ce corps, peu soluble, subit à partir de 70° à 80° une décomposition en méta-aminophénol et anhydride carbonique. Il prend alors une teinte jaune.

Au point de vue chimique, il s'agit d'un corps composé d'un cycle benzénique bi-substitué, avec un groupement aminé sur une des chaînes latérales. On l'appelle aussi acide 4-amino-salicylique. Comme on le voit, il est donc formé de deux groupes chimiques qui ont une grande importance au point de vue pathologique :

1° *Le groupe acide salicylique,* donnant des troubles qui lui sont propres;

2° *Le groupe para-amino,* fixé sur un noyau benzénique, cause d'accidents sur lesquels *A. Tzanck* a attiré souvent l'attention. Il permet de rapprocher le P.A.S. de certains corps de formule chimique contenant également la même fonction, comme la novocaïne, les sulfamides, la streptomycine, et des teintures.

Nous verrons plus tard l'importance que peut avoir ce rapprochement dans l'interprétation des accidents et les leçons que l'on peut essayer d'en tirer.

Sa pharmacodynamie est caractérisée surtout par son action sur le bacille de Koch.

In vitro, son action bactériostatique sur la souche B.C.G. se manifeste, d'après *Jörgen Lehmann,* à la dilution de 1/650.000e: d'où son utilisation dans le traitement de la tuberculose.

On l'emploie surtout par la bouche, en solution, en granulés ou en dragées. La voie intraveineuse est utilisée parfois également.

Ces différentes méthodes d'administration conduisent toutes à la même proportion d'accidents.

LES ACCIDENTS CUTANÉS

A la séance de la Société Française de Dermatologie du 9 novembre 1950, M. le Professeur *Joulia* et M. le Docteur *Tzanck* publiaient simultanément deux observations de malades traités ou en contact avec le P.A.S. et ayant présenté des phénomènes de sensibilisation et d'intolérance, avec prédominance des signes cutanés dont voici les résumés.

I. — Erythrodermie par intolérance au P.A.S.

(P. Joulia, L. Texier).

Au mois de février 1950, entrait à la Clinique Dermatologique une malade de 50 ans, traitée par son médecin pour tuberculose avec 15 gr. de P.A.S. par jour, par voie buccale.

Elle présentait une grande érythrodermie, du type érythémato-squameux. Les lésions étaient très étendues et prurigineuses. De plus, cet état s'accompagnait d'une conjonctivite et d'une température à 38°.

Les examens de laboratoire signalaient simplement une albuminurie à 0,02 gr. et une polynucléose à 37 % d'éosinophiles.

A son entrée dans le Service, le traitement fut suspendu et la malade reçut du phénergan, de l'adrénoxyl et de la théophylline.

En cinq jours, la peau revint à son état antérieur, le prurit disparu et la température redevint normale.

Afin de vérifier l'origine de cette éruption, on lui donna, quelques jours plus tard, 5 gr. de P.A.S. De violents frissons

s'emparèrent de la malade dès la première prise. Sa température s'éleva à 39° 5 et, enfin, il apparut une nouvelle érythrodermie généralisée, avec une éosinophylie à 37 %.

Le tout disparut en deux jours. La médication faisait ainsi la preuve de son action toxique.

II. — Un cas d'intolérance au P.A.S.

(*A. Tzanck, E. Sidi, Herbault*).

La malade était âgée de 57 ans. Employée dans un laboratoire où elle manipulait du P.A.S., elle était atteinte depuis cinq mois d'un eczéma rebelle à toute thérapeutique.

Divers tests cutanés furent pratiqués :

— Au P.A.S. à 10 %;
— A une para-solution à 25 %;
— A une para-pommade;
— A l'acide para-amino-benzoïque;
— A la novocaïne.

Tous furent positifs.

Cet eczéma, qui durait depuis cinq mois, disparut, comme dans le cas précédent, en cinq jours, après cessation du travail.

On fit absorber 0,50 gr. de P.A.S., le 29 septembre, à cette malade; celle-ci eut aussitôt une poussée de dermite accompagnée de frissons et d'une température de 37° 8.

Cette éruption se calma, et les auteurs renouvelèrent, le 16 octobre 1950, leur expérience précédente, mais, cette fois, avec une dose inférieure de moitié, soit à 0,25 gr. Le résultat fut à peu près identique. La malade fut prise de frissons à nouveau. Elle eut une impression de malaise. La température s'éleva à 38° et, de plus, un œdème du visage, avec suintements, apparut.

Très rapidement, on s'aperçut que ces observations n'étaient

pas des exceptions, et de nombreux auteurs publièrent des cas nouveaux de malades atteints aussi de troubles par intolérance au P.A.S.

A l'étranger également, on observa de nombreux cas de tuberculeux présentant des syndromes semblables ou, tout au moins, voisins. Les observations augmentèrent donc non seulement en nombre, mais aussi en variété.

Ainsi, nous avons pu relever 16 cas d'urticaires, 10 cas d'érythèmes et érythrodermies et, enfin, 4 cas de purpura. Ce ne sont certainement pas les seules publications parues dans ce domaine et encore moins tous les cas de malades ayant présenté des atteintes cutanées. En effet, *H. Secousse,* à lui seul, pouvait citer, à la séance du 10 juin 1950 de la Société Française de la Tuberculose, 7 malades de ce genre suivis dans son seul Service.

Nous passerons en revue ces publications. Nous n'avons qu'un cas de sensibilisation par voie externe : celui de *A. Tzanck;* nous diviserons ceux de sensibilisation par voie interne en : urticaires, dermites eczématiformes, grandes érythrodermies et, enfin, purpura.

1° *Les urticaires.*

C'est l'accident cutané le plus fréquent, puisque 16 cas en ont été publiés.

a) Déjà, dans un article de *Lyon Médical* du 8 janvier 1950 (pp. 17-22), intitulé : « Le P.A.S. est-il une médication antituberculeuse , », *J. Brun, Viallier et Kalb* citaient, entre autres accidents, 3 cas d'urticaires.

b) Puis *Gaby, Despierres et Chavanis,* sous le titre : « Résultats immédiats du traitement par le P.A.S. de certains tuberculeux pulmonaires et pleuraux », publiaient très succinctement, dans *Lyon Médical* du 19 mars 1950 (pp. 181-185), le cas d'un tuberculeux qui, après avoir pris pendant quatre jours du P.A.S., présenta une éruption du type urticarien.

Le traitement fut continué trois jours malgré cela et, durant

cette période, les phénomènes ne firent que s'accentuer; on l'arrêta alors et tout cessa rapidement. Il est intéressant de noter que, chez ce dernier malade, le P.A.S. a été poursuivi, malgré les signes cutanés et que ces derniers ont persisté et même augmenté jusqu'à l'abandon du produit.

c) *Dufourt et ses collaborateurs,* dans un numéro de *Lyon Médical* du 30 avril 1950 (pp. 287-288), signalent qu'une femme, âgée de 22 ans, était atteinte de tuberculose évoluant sans température. Elle n'avait jamais eu d'urticaire. On commença chez elle un traitement au P.A.S.; le 25e jour, des douleurs musculaires diffuses survinrent, accompagnées d'une poussée fébrile en même temps que d'une éruption; une urticaire avait débuté brusquement; elle s'étendait à une grande partie du corps, et un prurit intense la rendait intenable. L'arrêt du traitement et l'ingestion de quelques dragées de phénergan amenèrent la guérison en trois jours. On lui redonna 2,50 gr. de P.A.S., et le même prurit, suivi peu après d'une éruption semblable, se reproduisit, disparaissant d'ailleurs en 24 heures.

d) *H. Secousse, R. Tessier, J. Secousse, P. Pène,* à la séance du 10 juin 1950 de la Société Française de la Tuberculose relatée dans le n° 7-8 de 1950 de la *Revue de la Tuberculose* (pp. 744-747), groupent trois urticaires simples et trois accompagnées d'autres phénomènes.

Chez tous, le produit a été administré à la dose de 14 gr. par jour, sous des formes différentes : cachets ou granulés. Ils ont tous vu leurs réactions disparaître avec l'arrêt du traitement et réapparaître avec sa reprise.

L'alimentation ne pouvait, en aucun cas, être mise en cause. Aucun produit irritant, agissant par voie externe, n'a pu être mis en évidence. On n'a pas trouvé de kyste hydatique.

Ils ont remarqué, chez cinq des sujets, des antécédents hépatiques importants, dont quatre d'éthylisme.

e) *On peut y rattacher une septième observation,* publiée en même temps par les auteurs ci-dessus : il s'agit d'un œdème de

Quincke généralisé qui a répondu aux mêmes conditions d'apparition et de disparition.

f) *Warembourg, Niquet et Manouvrier,* dans la *Gazette des Hôpitaux* des 19-26 août 1950 (p. 441), exposent les faits survenus chez une femme de 29 ans qui était atteinte de tuberculose pulmonaire. Cette malade avait reçu 60 gr. de streptomycine; on la mit au P.A.S.; elle en prit 20 gr. par jour pendant peu de temps. Dès le deuxième jour, apparurent des phénomènes d'intolérance digestive; la température monta; une éruption urticarienne commença. Elle siégeait au niveau des cuisses qu'elle recouvrait presque entièrement. L'arrêt de la thérapeutique suffit à la faire disparaître complètement.

g) *En Angleterre, N. W. Horn* signalait dans une lettre parue dans *The Lancet* d'août 1950, le cas d'une dame, âgée de 28 ans, placée dans le Service de T. Cameron, et atteinte de tuberculose bilatérale. Cette malade prit 21 gr. de P.A.S. par jour, pendant douze jours : elle fut indisposée, prise de frissons et d'une toux impossible à calmer. Puis survint de la conjonctivite; dix minutes plus tard, elle se plaignit de démangeaisons. La température atteignit 39°, et une éruption urticarienne généralisée, avec maximum sur les membres inférieurs, apparut. Le tout avait disparu le lendemain. Le soir, on reprit le P.A.S.: même tableau clinique, dix minutes après l'absorption de 3 gr. Le troisième jour, on redonna 3 gr. de produit; l'effet fut semblable, mais cette fois deux minutes seulement après et avec, en plus, des vomissements. Des antihistaminiques de synthèse furent donnés en même temps que la médication : le résultat fut identique. Il n'y eut pas d'éosinophilie.

Cameron essaya alors une désensibilisation et, au bout de quelque temps, la malade put reprendre la dose normale de P.A.S.

h) *Videla, Rey, Rubinstein,* dans la *Prensa Medica Argentina* du 4 août 1950 (pp. 1764-1766), citent, entre autres, le cas d'un

sujet qui avait des antécédents hépatiques. Il présenta une éruption lenticulaire érythémato-papuleuse et prurigineuse très étendue, occupant la partie supérieure du front et des membres, récidivant à chaque prise de P.A.S.

i) *P. Kreiss* publie, au sujet des « Poussées fébriles dues à l'acide para-amino-salicylique », dans la *Presse Médicale* du 18 novembre 1950, deux observations.

Le premier malade était traité pour phtisie à température normale; il eut subitement un accès fébrile avec sueurs profuses; l'arrêt du produit amena la chute de la température. Huit jours après, on lui donna à nouveau 2 gr. de P.A.S.; l'accès précédent n'avait donné lieu à aucune éruption; il s'accompagna cette fois d'une congestion de la face qui se changea rapidement en urticaire. La température ne fut que de 38°.

Alors que des signes généraux avaient été importants la première fois, la deuxième ils demeurèrent bénins, mais furent suivis d'une éruption absente lors du premier accident. Il semble donc que la poussée fébrile et l'urticaire ne soient que deux aspects différents d'une même réaction de l'organisme.

j) *Le deuxième malade* présenta un processus inverse. En effet, M. D..., traité à la dose journalière de 10 gr. de P.A.S. pendant 25 jours, présenta une éruption semblable du visage. Aussitôt, le traitement du P.A.S. fut arrêté, ce qui amena la disparition des complications. On reprit ensuite pendant deux jours la même dose de médicament. La température s'éleva pour atteindre 40° et disparaître après arrêt du traitement.

2° *Les érythèmes.*

A. — *Erythèmes scarlatiniformes.*

a) *J. Brun, C. Mouriquand* exposaient, à la séance du 5 décembre 1949 de la Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, une polynévrite sensitivo-motrice diffuse avec parésie cubitale

double, survenue après absorption de P.A.S. à la dose de 15 gr. par jour chez une tuberculeuse subfébrile ayant dans ses antécédents une scarlatine et un rhumatisme articulaire aigu. Après avoir absorbé 180 gr. de médicament, elle présenta un état saburral des voies digestives tel, que l'on diminua à 10 gr. la dose quotidienne. Trois jours plus tard, une impotence passagère des quatre membres, accompagnée de douleurs et de fourmillements, se déclara. Puis commença brusquement une conjonctivite avec température, douleurs diffuses, anxiété thoracique, céphalées, suivie le lendemain de plaques érythémateuses qui recouvraient la face postérieure des avant-bras et la face dorsale des mains et des pieds; elle avait pris 270 gr. de produit. En même temps, une anesthésie cubitale s'installa avec une hypoesthésie de la plante des pieds. Ce syndrome s'atténua après arrêt du P.A.S. et traitement avec néo-antergan, bévitine et vitamines C. La reprise, quatre jours plus tard, de 4 gr. de P.A.S., amena un syndrome semblable.

b) *Dufourt et ses collaborateurs* citent, dans *Lyon Médical* du 30 avril 1950 (pp. 287-288), l'observation d'une jeune fille de 18 ans, souffrant souvent d'urticaire, chez laquelle l'éruption fut presque le seul signe d'intolérance. En effet, 15 jours de P.A.S. suffirent pour que cette malade présentât de la température et des nausées. Le 24e jour, survint un rash scarlatiniforme intense, étendu au tronc et à la racine des cuisses, respectant les membres et le visage. Il n'y eut pas d'énanthème buccal, ni de purpura, et aucune desquamation ne se produisit. Ces signes disparurent en deux jours, après l'interruption du traitement que l'on reprit seulement huit jours plus tard. Il se produisit alors un érythème très prurigineux, mais peu étendu, avec dyspnée et striction laryngée, qui ne dura qu'un jour.

Ces deux cas sont les seuls que nous ayons trouvés dans la littérature française.

c) Dans *La Prensa Medica Argentina* du 4 août 1950 (pp. 1764-1766), *Videla, Rey, Rubinstein* en décrivent un autre, où l'influence

du groupe salicylé semble prédominante. En effet, un rash scarlatiniforme suivait chaque prise de P.A.S. ou de salicylate de soude, quelles que soient les doses.

B. — *Erythèmes morbilliformes.*

a) *Videla et ses collaborateurs* citent, dans le même numéro de *La Prensa Medica Argentina*, le cas d'une de leurs malades qui était traitée au P.A.S. Un érythème morbilliforme apparut, généralisé à l'ensemble du corps. La thérapeutique fut maintenue, mais associée à de la pyribenzamine; l'éruption disparut peu à peu.

L'interrogatoire révéla qu'autrefois, en effet, ce sujet avait manifesté de l'intolérance cutanée à la teinture capillaire et à la sulfanilamide.

b) *Kreiss, Libert, Paquelin et Abric* exposent, dans la *Presse Médicale* de novembre 1950 (p. 1285), les faits survenus après l'absorption de 250 gr. de P.A.S. chez un tuberculeux. Ce dernier eut une élévation de température qui alla en augmentant pendant quatre jours. Puis apparut un érythème morbilliforme important, qui persista pendant trois jours après arrêt du produit.

3° *Les dermites eczématiformes.*

a) Nous pourrions placer ici l'observation du malade de *A. Tzanck* que nous avons vue au début du chapitre.

b) *P. O'Leary* décrit, dans *American Archives of Dermato-Syphilology* d'octobre 1950 (pp. 606-607), les accidents survenus chez une jeune fille de 18 ans atteinte de tuberculose cutanée des membres inférieurs, traitée au P.A.S. après avoir subi de nombreuses autres thérapeutiques.

Il se produisit chez elle une réaction dermique importante suivie peu après d'un *érythème induré*, très prurigineux. La peau redevint normale et la température tomba très rapidement. On

chercha alors à se procurer un produit de fabrication différente, avec l'espoir d'une composition légèrement changée. Cependant, l'administration du nouveau P.A.S. ramena, au bout de cinq jours, les mêmes ennuis : c'était le quatrième cas parmi cent personnes soignées par *Kierland et O'Leary*.

4° *Les grandes érythrodermies.*

On ne peut ajouter à l'observation du Professeur Joulia que celle de Germain, dans le n° 3-4 du *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* de 1951. Elles nous montrent la gravité que peut acquérir une affection de ce genre, puisque la mort en fut le résultat. Peut-être l'affection cutanée n'a-t-elle été que l'occasion de cet épisode terminal; mais, malgré tout, il y a des raisons de croire qu'elle y a pris une part importante.

Il s'agissait d'un tuberculeux de 48 ans qui, après un traitement de deux mois, eut son corps couvert de placards érythémateux après un début d'éruption au niveau des aisselles. Cette généralisation se produisit malgré les antihistaminiques. Les lésions étaient infiltrées, surtout au niveau des paupières, des lèvres et des oreilles. Le prurit amena peu à peu une surinfection des téguments par grattage. La diurèse diminua, et un tableau de néphrite compliqua ce syndrome déjà sérieux. L'inoculation des urines au cobaye fut négative. Le malade mourut d'un état d'anasarque en trois mois, après guérison de ses lésions cutanées par la pénicilline. Cette érythrodermie s'est donc infectée; l'infection a donné une néphrite qui, évoluant sur des reins cicatrisés d'une atteinte tuberculeuse ancienne, démontrée par l'autopsie, a amené la mort.

5° *Purpuras.*

a) *Warembourg, Niquet et Manouvrier* relatent, dans la *Gazette des Hôpitaux* d'août 1950 les faits survenus chez un malade de

17 ans. Il avait reçu, avant son entrée dans le Service, 200 gr. de streptomycine et 400 gr. de P.A.S., que l'on continua à la dose de 20 gr. par jour à son entrée à l'Hôpital. Au bout de 15 jours, on s'aperçut que des taches pétéchiales étaient disséminées au niveau des cuisses. Interrogé, le malade raconta que, dès la première cure de P.A.S., le même purpura s'était produit, après également 15 jours de traitement. L'intra-dermo-réaction au 1/10e donna une macule vite vésiculée. La cuti-réaction fut, par contre, négative. Les temps de coagulation et de saignement étaient normaux et le signe du lacet positif.

b) *Chez les trois malades que H. Secousse, R. Tessier, J.-P. Secousse et P. Pène* ont groupés et décrits à la séance du 10 juin 1950 de la Société Française de la Tuberculose, les signes hématologiques furent plus nets, bien que peu importants. Ainsi, l'un présenta un allongement du temps de saignement. L'histoire clinique est semblable, à quelques variantes près, à celles décrites auparavant. Deux eurent une poussée purpurique simple, et le troisième y ajouta une hémoptysie. Chez un seul, on put assister à une récidive. Pour l'un d'eux, le rôle du 3277 R.P., qui était administré en même temps, a été discuté. Mais ce produit fut arrêté et, malgré cela, une poussée limitée fut enregistrée, alors que la suppression du P.A.S. amena un arrêt total de ces phénomènes.

Ainsi, ce nombre relativement important de publications peut nous permettre de dire que ces accidents sont moins rares qu'on ne le supposait à première vue. Si la bénignité est la règle, l'un d'entre eux a tout de même amené la mort d'un sujet, évidemment handicapé. Le principal inconvénient réside surtout dans l'interruption d'un traitement nécessaire. Aussi est-il intéressant de pouvoir prévenir de telles dermatoses ou tout au moins de les guérir lorsqu'elles sont déclarées, sans arrêt de la thérapeutique. Pour cela, l'étude de la pathogénie nous sera nécessaire.

PATHOGÉNIE

Que doit-on penser de ces faits? Pourquoi des malades ont-ils présenté de tels syndromes ?

1° *On pourrait d'abord penser, dans certains cas, à une infection surajoutée.* Chez certains malades (comme ceux de M. Kreiss, Libert, Paquelin), ont été pratiquées des hémocultures. Elles ont été négatives.

La pénicilline et la streptomycine ont été sans action.

Enfin, la suppression du P.A.S. a amené une guérison sinon immédiate, tout au moins très rapide, puisque, dans tous les cas présentés, les malades ont vu les phénomènes disparaître au maximum en cinq jours.

Donc il semble que l'on peut éliminer la théorie infectieuse.

2° *On pourrait ensuite voir dans la lyse bactérienne* l'origine de certains accidents cutanés, tels que les urticaires, accompagnés de réactions fébriles. Ces phénomènes bactériolytiques donnent parfois des réactions semblables.

Il serait très étonnant que ces phénomènes ne se produisent qu'avec le P.A.S., alors que la streptomycine a pu être continuée chez certains malades cités ici, sans en provoquer, et cela d'autant plus que le P.A.S. n'est que bactériostatique.

3° *Le produit serait-il toxique ?* Pour cela, différents processus seraient à envisager :

a) *Tout d'abord, une altération du produit.* — En effet, le P.A.S. peut donner lieu à la formation d'amino-phénols toxiques; mais alors il prend une couleur jaune.

Dans la plupart des cas, ce n'est pas un, mais plusieurs malades, parfois une salle entière, qui est traitée par le même produit.

Donc ce n'est pas une, mais plusieurs personnes qui auraient dû avoir les mêmes inconvénients.

Un produit de laboratoire différent donne bien souvent les mêmes ennuis. Seuls, MM. Dufourt et Ollagnier ont émis un avis différent à ce sujet : « Peut-être, en changeant de marque, ne verrait-on pas ces accidents se reproduire. »

D'ailleurs, dans les cas où ce produit a pu être vérifié, il n'a pas été relevé d'altérations apparentes.

b) *Peut-on mettre en cause la pureté du produit ?* — Certains auteurs ont, en effet, émis cette hypothèse. Pour MM. Hildebrand et Marquart, par exemple, le méta-amino-phénol est le seul responsable.

Certains laboratoires ont essayé d'éliminer ce corps, faisant suite à leurs remarques, et, avec leurs produits, les résultats sont légèrement supérieurs, bien qu'ils ne fassent qu'atténuer un peu les ennuis dont, jusqu'à présent, nous n'avons pu trouver une explication suffisante dans les différentes hypothèses envisagées. *On ne peut donc la trouver, semble-t-il, que dans une sensibilisation.*

Le plus souvent, ces accidents se produisent, non immédiatement après la première prise, mais après un certain temps.

Pour ce temps de latence, la dose quotidienne du produit semble sans influence. En effet, il est sensiblement différent pour des doses semblables, allant de 10 à 40 jours, suivant les auteurs. Il semble, toutefois, que la zone critique se place entre 150 et 400 gr. voie buccale, la présentation du produit étant indifférente.

Cette réaction est souvent précédée de prodromes, sans qu'ils soient constants.

Tout d'abord, bien souvent, la température augmente. Elle peut rester à peine supérieure à la normale, ou bien s'élever jusqu'à 40° ou 41°. M. Premen Kreiss a d'ailleurs consacré à ce sujet un article de la *Revue Médicale* du 18 novembre 1950.

Cette fièvre s'élève parfois lentement. Chez certains malades, elle monte brusquement, sans que rien ne le laisse prévoir.

Le pouls est en rapport avec elle. Il est augmenté, et fréquemment, au cours de perfusions, on peut remarquer une tachycardie importante allant jusqu'à 150 pulsations à la minute. Le grand choc est alors très proche. Les différents organes peuvent réagir, et nous pouvons assister à des phénomènes d'intolérance digestive. Ils sont classiques chez les malades traités au P.A.S. Il s'agit de nausées de plus en plus fréquentes, puis de vomissements, de gastralgie sourde, d'hépatisme et de diarrhée de degré variable.

La peau réagit d'abord par du prurit, et celui-ci existe parfois sans qu'aucun signe ne soit perceptible à nos sens, sans que, d'autre part, on puisse présager la formation d'une dermatose quelconque.

Il se produit parfois une toux quinteuse, et certains ont pu voir dans l'origine de cette toux un œdème laryngé du type sensibilisation.

Des malades accusent également une angoisse pénible. Ils disent avoir l'impression d'un engourdissement, d'un danger vital imminent, et, plus tard, la crise passée, ils vous confient : « J'ai pensé que j'allais mourir. » Tous ces prodromes sont ceux qui accompagnent, seuls ou associés, les différents accidents de la sensibilisation. Ils ont été décrits par les auteurs au cours des diverses formes d'accidents allergiques dans la période du début. D'autre part, en faveur de la thèse d'une affection d'origine allergique, nous avons ensuite la disparition brusque des phénomènes anormaux. En effet, aussitôt après l'arrêt du P.A.S., la température tombe à la normale. Aucun cas n'est signalé où il ait fallu plus de cinq jours pour qu'elle disparaisse. Parfois, elle redevient normale douze heures après.

Il est évident que lorsqu'il s'agit d'altérations cutanées par exemple, la réparation des dégâts organiques demande davantage de délai. Ainsi, une urticaire disparaît en un jour parfois, mais des lésions plus importantes, comme celles signalées par MM. Joulia et Tzanck, par exemple, ont demandé plusieurs jours

pour s'effacer. De toute façon, un fait est certain : la guérison a suivi de très près la suppression de la médication. On est donc obligé, tout d'abord, de reconnaître le P.A.S. comme fauteur de troubles et de penser à un mécanisme allergique; après ces arguments tirés de la clinique, voyons ceux que nous pouvons tirer des *tests et examens de laboratoire.*

En premier lieu, les malades ont dû recommencer leur thérapeutiques antituberculeuse; cette reprise du P.A.S. a servi d'épreuve. Aussitôt, le même tableau clinique a réapparu. Seuls de légers détails ont pu soit marquer, soit compléter le premier syndrome. Le fond restait le même, et ce n'est pas sur une variation d'un degré dans la température, soit sur une diminution de la tachycardie, soit une importance moindre de l'étendue de la lésion cutanée, que l'on pourra dire que l'ensemble était différent, étant donné que, bien souvent, les doses prescrites dans ces contre-expériences étaient relativement faibles. Le plus souvent, 2 gr. de P.A.S. produisaient un syndrome qui était apparu, la première fois, après l'ingestion, en quelques semaines, de 200 à 400 gr. du médicament. Nous avons là une preuve de l'origine allergique du phénomène. Revenons, en effet, à ce que dit Dragstedt, de la sensibilisation : « La nature et la gravité de la réaction dépendront de la nature et du degré de sensibilisation et non des propriétés et de la quantité du produit qui en est responsable. » Ici, une dose minime (0,25 pour le malade de A. Tzanck) sert de réaction déclenchante; il semble donc que l'on puisse faire entrer ce fait à l'appui de la thèse que de nombreux auteurs ont déjà défendue. De plus, le temps libre entre la prise de la médication et le début des phénomènes est souvent très court. Ainsi, M. le Professeur Joulia et L. Texier signalent que, pour leur malade, ils ont commencé seulement quelques heures après l'ingestion de 5 gr. de P.A.S.

Différents tests ont été signalés par Tzanck qui a pratiqué des intra-dermo-réactions et percuti-réactions avec le P.A.S. ou des éléments en para-amino. Or, dans l'observation qu'il publie, reproduite ici, au chapitre précédent, on peut voir que la malade avait des tests positifs non seulement avec la para-solution à

2 %, le P.A.S. à 10 % et la para-pommade, mais encore avec l'acide para-amino-benzoïque, la novocaïne et les sulfamides.

Seules, deux autres publications, celle de Warembourg parue dans la *Gazette des Hôpitaux* du 26 août 1950 et celle de MM. Brun et Mouriquand dans *Lyon Médical* de 1950, déjà citées toutes deux, indiquent que ces réactions ont été pratiquées.

La cuti était négative pour le malade de Warembourg, mais l'intra-dermo, faite avec une solution au 1/10e, a été positive et a donné une macule, suivie d'une vésicule. Le sujet de M. Mouriquand a eu une percuti négative. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce sujet en étudiant le rôle des différentes fonctions chimiques.

Une autre réaction biologique, témoin de ces accidents de sensibilisation, l'éosinophilie, est toujours importante lorsqu'elle est recherchée. Dans l'observation du Professeur Joulia et du Docteur Texier, elle atteint 37 %.

Nous avons ainsi quelques éléments para-cliniques, en faveur de la théorie soutenue ici et que d'autres, d'ailleurs, ont défendue auparavant.

Enfin, nous tirerons de la thérapeutique les derniers arguments appuyant notre théorie.

Les accidents que nous avons décrits sont atténués par l'ingestion préventive de phénergan ou d'autres antihistaminiques de synthèse. Ces derniers agissent dans ces cas de sensibilisation, peut-on objecter, mais leur action n'est pas toujours déterminante. A cet argument il est facile de répondre, car il faut que les antihistaminiques soient pris dans des conditions optima, que nous verrons plus loin, quand nous étudierons le traitement. Le phénergan ou autres produits semblables, pris seulement au début de la « crise », ne peuvent agir que très légèrement sur elle, au moins dans l'immédiat, car leur action ne se fait sentir qu'au bout de quelques heures. D'autre part, même si l'effet du phénergan n'est pas considéré comme une preuve suffisante, la thérapeutique nous en fournit une supplémentaire, dans l'observation publiée dans *The Lancet* du 19 août 1950, par N. W. Horn. Cet auteur signale, en effet, un cas d'intolérance au P.A.S. ayant

débuté 12 jours après le commencement du traitement. Ce cas, typique, puisqu'il réunit tous les symptômes et toutes les conditions que nous avons énumérées plus haut, a été traité par une désensibilisation progressive. Il lui administra des dilutions de plus en plus importantes, allant de doses infinitésimales de l'ordre du décigramme à la dose normale, qu'il atteignit au bout de quelques semaines. La malade put alors reprendre sa posologie habituelle, sans que rien ne vienne plus troubler le traitement. On peut voir, là, un argument difficile à réfuter, à l'appui de la théorie anaphylactique.

Donc, très souvent, la sensibilisation est la cause des complications survenues chez la plupart des malades présentant des accidents cutanés au P.A.S. Nous allons essayer de découvrir l'origine profonde de cette sensibilisation. Peut-on trouver dans le P.A.S. une fonction chimique qui, seule ou associée à d'autres substances trouvées dans l'organisme, puisse produire des effets nuisibles chez des malades, comme ceux que nous avons signalés?

Le P.A.S., nous l'avons vu auparavant, possède deux groupes chimiques qui ont souvent attiré l'attention :

I. — *a*) *Il a d'abord une parenté très étroite avec l'acide salicylique et ses dérivés*, en particulier le salicylate de soude, le plus employé. Ces corps donnent parfois, à doses importantes, comme c'est le cas ici, de l'acido-cétose salicylée. Cette atteinte est caractérisée par des bourdonnements d'oreille, des vertiges, de la conjonctivite, une éruption, qui peut être soit un érythème de la face et du tronc, soit une éruption scarlatiniforme, une odeur acétonique de l'haleine et, enfin, une respiration saccadée à rythme rapide. Biologiquement, on a une diminution de la réserve alcaline, très sérieuse, pouvant aller jusqu'au coma et disparaissant très lentement.

Quelques signes, les vertiges par exemple, sont absents dans les troubles décrits au cours du traitement au P.A.S. Par contre, nous ne retrouvons pas dans ce tableau clinique une reprise de la maladie avec une dose minime de produit, comme c'est le cas

dans les observations que nous avons groupées. Toutefois, certains symptômes : éruption, conjonctivite, bourdonnements d'oreilles, font penser à une participation de l'allergie.

b) L'autre forme d'accident, due à l'acide salicylique, les troubles de sensibilisation, est rare à l'état pur.

Certains auteurs ont, malgré tout, incriminé l'acide salicylique à cause de son action sur le foie; ainsi, Warembourg lui attribue, par cet intermédiaire, la diminution du taux de prothrombine dans les purpuras et les ménorragies. Cette observation est à rapprocher des publications de Lutembacher relatives au salicylate de soude, qu'il accuse également de produire des hémorragies viscérales ou cutanées et de donner des troubles vasomoteurs.

Ces théories n'ont de valeur, en ce qui nous concerne, que pour les cas de purpura. En effet, on peut attribuer partiellement ici à la fonction acide salicylique du P.A.S. l'origine des éruptions purpuriques.

Il est difficile de lui donner un rôle dans les autres accidents.

II. — *Le deuxième groupe chimique retiendra davantage notre attention : il s'agit du groupe para.* De nombreux auteurs ont insisté sur les accidents que produisaient les médicaments qui le contiennent, comme la novocaïne, certaines teintures capillaires, et les objets teints avec la para-phénylène-diamine. Ils ont établi un rapport entre ces corps, à cause des sensibilisations qu'ils provoquaient. Ces réactions variaient suivant la voie d'introduction dans l'organisme. Par voie intraveineuse, elles sont rapides et surtout elles présentent un caractère de collapsus avec sensation d'angoisse, pouls filant, température augmentant rapidement. Par contact, on assiste au développement de dermatoses d'étendues variables qui vont de l'érythème simple à la dermite eczématiforme.

Comment ne pas rapprocher le P.A.S. et la novocaïne dans ces manifestations ?

De même, on a souvent observé des dermatoses qui n'ont reconnu pour origine que les teintures capillaires.

A. Tzanck, dans le *Bulletin de la Société de Dermatologie* du 9 novembre 1950, faisait également un parallèle entre ces teintures et le produit auquel nous nous intéressons.

Il ajoutait également les sulfamides, causes de nombreuses dermatoses, surtout sous forme de pommade et de poudre. Nous pourrions également y ajouter la streptomycine.

C'est pour cela que nous avons particulièrement étudié le rôle du groupe para-amino dans les accidents du P.A.S.

Nous avons relevé, d'une part, parmi les sujets dont les observations avaient été publiées dans la littérature, ceux chez lesquels des études avaient été faites sur les tests actuels de sensibilisation à ce groupe et, d'autre part, nous avons pratiqué ces tests chez quelques malades du Service de phtisiologie du Docteur Le Bayon, d'Agen.

A. Tzanck, dans les observations publiées dans le *Bulletin de la Société de Dermatologie* du mois de novembre 1950, indiquait qu'il avait utilisé un certain nombre de tests cutanés.

En dehors des réactions avec le P.A.S., il en avait pratiqué avec les corps que nous avons vus plus haut : novocaïne, sulfamides, acide para-amino-benzoïque; pour tous, il avait obtenu des réactions positives. Dans la littérature médicale, nous n'avons pas pu relever d'essais semblables; c'est pour cela que nous nous sommes adressés à quatre malades du Service de M. Le Bayon, qui avaient présenté des signes d'intolérance au P.A.S.

Chez tous, nous avons injecté 1/2 cc. d'acide para-amino-benzoïque, 1/2 cc. de novocaïne, 1/2 cc. d'un produit n'ayant pour seule différence avec la novocaïne que celle de ne pas posséder de groupe para-amino.

Une injection de sérum physiologique servait de témoin. Six heures après, novocaïne et Paraminan donnaient une macule rouge, disparue le lendemain chez trois d'entre eux et laissant au quatrième une papule rosée pendant deux jours. Ce dernier sujet, d'ailleurs, était le seul à réagir au produit proche de la novocaïne.

Sans faire de ces éléments une preuve absolue, on peut tout de même voir en eux un argument supplémentaire, d'autant plus que sur trois sujets sains, auxquels des épreuves semblables ont été faites, aucun n'a eu une intra-dermo-réaction positive.

Il semble que, dans l'ensemble, ces arguments, tirés d'abord de la clinique, ensuite des tests para-cliniques, enfin des données thérapeutiques, nous offrent un faisceau de preuves suffisant pour attribuer à l'anaphylaxie et surtout à la sensibilisation, au groupe para-amino, l'origine des accidents cutanés du P.A.S.

Seules exceptions, les éruptions purpuriques paraissent dues à une association des phénomènes précédents et de troubles de coagulation, analogues à ceux que provoque le salicylate de Na.

Ce sont les considérations pathogéniques qui serviront de base à la thérapeutique de ces accidents.

THÉRAPEUTIQUE

Nous n'aurons à traiter les troubles cutanés que lorsqu'il sera nécessaire de poursuivre un traitement au P.A.S. En effet, ils disparaissent rapidement dès que l'on interrompt la médication.

1° *Il est intéressant, d'abord, de prévenir* les accidents graves. Ceux-ci sont souvent précédés de prodromes; c'est dès ce moment que nous devons prescrire des antihistaminiques de synthèse.

Les malades doivent prendre ces produits en les répartissant dans la journée. Par exemple, on utilisera du phénergan à la dose de 0 gr. 10, soit 4 dragées par jour. On pourra ajouter du K. thrombyl pour lutter contre les troubles de la coagulation et, préventivement, contre le purpura. De nombreux auteurs donnent d'ailleurs systématiquement ce produit aux malades traités au P.A.S.

2° *Lorsque le P.A.S. a causé de graves accidents,* il faut alors lutter plus énergiquement et instaurer un traitement curatif.

Tout d'abord, l'arrêt du produit s'impose. Il suffit parfois, localement, d'un traitement symptomatique. Le traitement général essaiera de lutter contre deux élémens : la sensibilisation et la tendance au collapsus qui en découle.

Pour le premier point, de nouveau, les antihistaminiques seront à recommander. De plus, il sera utile d'ajouter de l'adrénoxyl, comme l'ont fait MM. P. Joulia et L. Texier, pour augmenter la résistance des capillaires; on l'utilisera en injections intra-musculaires, à la dose de 1 ou 2 ampoules par jour. Du K. thrombyl sera nécessaire en cas de purpura. Dans le même ordre d'idées, on donnera également de la vitamine P.

Contre le collapsus, qui n'est en général que transitoire, les toni-cardiaques et l'adrénaline agissent assez rapidement.

The Lancet a publié une ligne de conduite idéale, semble-t-il, dans son article du 19 août 1950, écrit par W. Horn, au sujet d'un malade entré, à Edimbourg, dans le Service de C. Cameron. L'auteur, dans une lettre à laquelle nous avons fait allusion plusieurs fois déjà, nous donne le meilleur traitement, lorsqu'il y a obligation de poursuivre le P.A.S., bien qu'il ait provoqué des accidents : il essaie de désensibiliser les malades.

Il commence par une dose de 1 décigramme de P.A.S. qu'il répète toutes les 3 heures, cinq fois par jour.

Cet auteur pense que l'on pourrait accélérer cette désensibilisation en donnant des antihistaminiques de synthèse, mais que la prudence doit guider le médecin, surtout lorsque le traitement doit être repris au plus tôt.

CONCLUSIONS

Le P.A.S., employé très couramment à l'heure actuelle, est une médication qui cause, dans 2 % des cas en moyenne, des accidents, bénins le plus souvent, et n'obligeant que rarement à interrompre le traitement.

Les troubles cutanés sont plus fréquents qu'on ne le pensait d'abord. On en connaît plusieurs types :

— Urticaires;
— Erythèmes :
  a) Scarlatiniformes;
  b) Morbilliformes;
— Dermites eczématiformes;
— Grandes érythrodermies;
— Purpura.

Ils semblent avoir une origine anaphylactique, et le groupe para-amino en est la source.

Le diagnostic en est facile, fondé surtout sur la disparition et la réapparition qui suivent, à quelques heures près, l'arrêt ou la reprise du produit.

Le traitement est celui des maladies de sensibilisation.

Les antihistaminiques de synthèse et la désensibilisation progressive permettent de poursuivre une thérapeutique qui a montré son activité dans les affections tuberculeuses.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

VU :
Bon à imprimer,
Le Président :
P. JOULIA.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 12 Octobre 1951,
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ALIN et HELANDER. — « Distribution du P.A.S. dans les tissus », *Acta Tuberculose Scand.*, 4, 1948, 283, *in Revue de la Tuberculose*, t. XIII, n°s 1-2, 1949, p. 189.

BRUN (J.), BUFFARD (P.), KALB et CROZET. — « Etude systématique de l'intestin grêle chez les malades présentant une réaction anormale (probablement allergique) au cours du traitement par le P.A.S. », Société Française d'Electricité Médicale (filiale du Centre et du Lyonnais), séance du 3 juin 1950, *Journal de Radiologie et d'Electrologie*, n°s 1-2, 1951, pp. 83-84.

BRUN (J.), MOURIQUAND (C.) et OPMMATAU (E.). — « Polynévrite sensitivo-motrice diffuse avec parésie cubitale double persistante survenue après absorption de P.A.S. », Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 5 décembre 1949, dans *Lyon Médical*, n° 12, 19 mars 1950, pp. 185-187.

COJAR et COLITSIS. — « Accidents d'intolérance au P.A.S. dans une primo-infection », *Semaine des Hôpitaux*, 30 février 1951, p. 331.

DAVIN (J.-R.) et ROGERS (A.-E.-T.). — *Am. Rev. Tub.*, 1950, n° 61, p. 643.

DESBORDES (J.) et PARAF (M.). — « Naissance d'un nouvel antibiotique : le P.A.S. », *Semaine des Hôpitaux*, 26 janvier 1949, p. 296.

DUFFOURT (A.), OLLAGNIER (C.), TOURAINE (R.) et CAJGFINGER (H.). — « Ménorragies et allongement du temps de coagulation chez les malades traités par le P.A.S. », Société Médicale des Hôpitaux de Lyon, séance du 6 février 1950, *in Lyon Médical*, n° 18, 30 avril 1950, pp. 289-290.

DUFOURT (A.), OLLAGNIER (C.) et TOURAINE (R.). — « Eruptions fébriles dues à l'acide para-amino-salicylique », *Lyon Médical*, 183, 18, 30 avril 1950, pp. 287-288.

GERMAIN (A.), ANDRÉ (L.) et DEGUILHEN (C.). — « Erythrodermie consécutive à un traitement par P.A.S. et compliquée de néphrite subaiguë mortelle », *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n°s 3-4, 1951, séance du 2 février 1951, pp. 137-140.

HEUGHEM (C.) et CAUWENBERGE (H. Van). — « Valeurs thérapeutiques des différentes formes médicamenteuses du P.A.S. », *Revue Médicale de Liège.*

JOULIA (P.) et TEXIER (L.). — « Erythrodermie par intolérance au P.A.S. », *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie,* séance du 9 novembre 1950, n° 5, novembre-décembre 1950, p. 506.

JULLIEN (W.). — « Réflexions sur les accidents consécutifs au P.A.S. », *The Lancet,* 257, 6373, 20 août 1949, p. 348.

— « Réflexions sur les accidents consécutifs au P.A.S. », *Le Poumon,* 1950, n° 6, p. 149.

KIERLAND (R.-R.) et CARREL (D.-T.). — « Les réactions à l'acide para-amino-salicylique », *Proceedings of the staff meetings of the Mayo Clinic,* 24, 21, 12 octobre 1949, pp. 539-543, fig. 2.

KREISS (B.), LIBERT (A.), PAQUELIN (F.) et ABRIC (J.). — « Les poussées fébriles dues au P.A.S. », *La Presse Médicale,* 58, n° 73, 18 novembre 1950, pp. 1285-1287.

LABOUEYRE (J.) et FARKAS (E.). — « Deux cas d'intoxication grave par le P.A.S. », Société Française de la Tuberculose, séance du 14 octobre 1950, *in Revue de la Tuberculose,* n° 11, 1950, pp. 1057-1058.

LE MELLETIER (J.) et GERPHAGNAN (J.). — « Manifestations d'intolérance fébriles cutanées et rénales chez un malade traité par le P.A.S. », Société Française de la Tuberculose, séance du 13 mai 1950, *in Revue de la Tuberculose,* n°s 5-6, 1950, pp. 578-580.

O'LEARY (P.-A.), MONTGOMERY (H.), BRUNSTING (L.-A.) et KIERLAND (R.-R.). — « Erythema induratum With untward reactions from P.A.S. », *Archives of Dermat. Syph.,* 62, 4 octobre 1950, pp. 606-607.

RAGAZ (L.). — « Pharmacologie du P.A.S. Démonstration, répartition du P.A.S. dans l'organisme et élimination rénale », *Schweitz. Med. Wochenschrift,* 78, 50, 18 décembre 1948, pp. 1213-1219.

SECOUSSE (H.), TESSIER (R.), SECOUSSE (J.-P.) et PÈNE (P.). — « Intolérance à l'acide para-amino-salicylique dont trois cas de purpuras », *Revue de la Tuberculose,* n°s 7-8 de 1950, pp. 744-747.

TAPIE (J.) et collaborateurs. — « Réactions fébriles et manifestations d'intolérance au cours d'un traitement par le P.A.S. », *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n°s 28-29, 1949, pp. 1261-1263.

TESSIER. — « Chimiothérapie de la tuberculose par le P.A.S. », *Journal de Médecine de Bordeaux,* janvier 1949, p. 22.

TZANCK (A.) et SIDI-HERBAULT (E.). — « Un cas d'intolérance au P.A.S. », *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie,* séance du 9 novembre 1950, n° 5, décembre 1950, pp. 504-506.

UHRY-HILFIGER (P.). — « A propos des réactions physico-chimiques entre le P.A.S. et le bacille de Koch », *Bulletin et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n°s 13-14, 1949, séance du 8 avril 1949, pp. 533-536.

VÉRAN. — « Limites et risques du traitement de la tuberculose pulmonaire par le P.A.S. », *L'Heure Médicale,* n° 28, 31 janvier 1951, pp. 1-4.

VIDELA (C.-A.), REY (J.-C.) et RUBINSTEIN (P.). — « Reacciones durante el tratamiento to P.A.S. », *Prensa Medica Argentina,* 37, 31, 4 août 1950, pp. 1764-1766.

WAREMBOURG, NIQUET et MANOUVRIER. — « Purpura bénin, éruption urticarienne au cours du traitement au P.A.S. », Société de Médecine du Nord, séance du 28 avril 1950, *in* l'*Echo Médical du Nord,* n° 7, juillet 1950, p. 343.

— « Manifestations d'intolérance cutanées au P.A.S. », *Gazette des Hôpitaux,* n°s 33-34, 26 août 1950, p. 441.

WAY (E.-L.) et SCHMITH (P.-K.). — « Métabolisme de l'acide para-amino-salicylique », *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,* 93, 3 juillet 1948, pp. 368-382.

IMPRIMERIE BIÈRE
18, rue du Peugue - BORDEAUX
N° 330 imprimeur
Dépôt légal : 4e trimestre 1951